

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

HAMIEAU, Yves, René,

Né le 6 Janvier 1941, à Sannois (Val-d'Oise).

Présentée et soutenue publiquement le

**LES ACCIDENTS DU DISULFIRAME.
IMPORTANCE DES RÉACTIONS
DISULFIRAME-ALCOOL MÉCONNUES.**

Président : Mr. J.-B. DEPARIS, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1970

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

HAMIEAU, Yves, René,

Né le 6 Janvier 1941, à Sannois (Val-d'Oise).

Présentée et soutenue publiquement le

**LES ACCIDENTS DU DISULFIRAME.
IMPORTANCE DES RÉACTIONS
DISULFIRAME-ALCOOL MÉCONNUES.**

Président : Mr. J.-B. DEPARIS, Professeur.

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Spécialité de Médecine)

M. J. J. J. J. J.



LES ACCIDENTS DU DISQUE
INTERCÔTEUX ET RACHIDIENS
DURÉE DE LA MALADIE

Par M. J. J. J. J.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur J.-B. DEPARIS

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé LEREBoullet

Qui nous a inspiré le sujet
de cette thèse.

INTRODUCTION

L'alcoolisme est, en France, un véritable fléau social. C'est ainsi, pour ne citer que deux chiffres, qu'il vient au troisième rang dans les causes de mortalité et que son coût représente plus de 10 % du revenu national.

La lutte contre l'alcoolisme pose évidemment des problèmes multiples et difficiles :

Sur le plan général et national, les problèmes économiques et sociaux sont très importants ; mais ce n'est pas le propos ici d'en débattre.

Sur le plan individuel et humain, les problèmes sont aussi variés et ardu, et c'est à eux que le médecin praticien se trouve quotidiennement confronté.

Le médecin doit non seulement traiter les complications de l'alcoolisme chronique, mais c'est aussi à lui qu'incombe la tâche d'assurer l'abstinence durable sans laquelle aucune guérison ne peut être considérée comme définitive.

Jusqu'à une période récente, les possibilités d'effectuer un sevrage éthylique définitif étaient extrêmement réduites ; avec la découverte, en 1948, par JACOBSEN, des propriétés sensibilisatrices du Disulfirame sur l'alcool, sont nées les méthodes modernes de désintoxication alcoolique.

Cette médication a été utilisée dans le monde entier sur une très vaste échelle et est, en règle

générale, extrêmement bien tolérée.

Néanmoins, des incidents et des accidents parfois graves - ces derniers tout à fait exceptionnels - ont été décrits. Quelle est l'importance de ces accidents ? Sont-ils dus à une toxicité propre du médicament ou à un choc alcool - antebuse parfois méconnu ?

C'est ce dont nous voudrions discuter ici, en rapportant deux observations recueillies dans le Service du Professeur LEREBoullet, à Bicêtre.

Il est bien évident que la connaissance exacte de la toxicité d'un médicament ne peut se faire qu'après de nombreuses études expérimentales, portant sur son métabolisme propre dans l'organisme des différents animaux de laboratoire et chez l'homme, sur les modifications physiologiques apportées par le traitement et sur les manifestations pathologiques qui peuvent être observées aux différentes posologies.

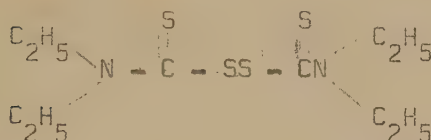
La connaissance du mécanisme d'action est très appréciable, si l'on veut estimer au plus près les risques de la thérapeutique.

Ceci est encore plus vrai dans le cas présent, où l'utilisation thérapeutique du Disulfirame implique quasi obligatoirement des manifestations cliniques désagréables, si l'on veut obtenir le résultat recherché : l'abstinence.

PHARMACOLOGIE DU DISULFIRAME

Disulfirame : Bis (diéthylthiocarbamoyl) disulfide ou disulfide de tétraéthylthiourane.

Sa formule complète est la suivante :



Le produit se présente sous la forme de cristaux fondant à 70°, pratiquement insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et dans l'éther, dans l'acétone et dans le sulfure de carbone.

Il est employé, en dehors de ses propriétés thérapeutiques, comme accélérateur de vulcanisation dans l'industrie du caoutchouc.

TOXICITÉ EXPERIMENTALE

Toxicité aiguë

La DL 50 serait de 3,4 g/kg chez le rat et de 2,6 g/kg chez la souris.

Cette toxicité aiguë est beaucoup plus élevée lorsqu'on fait absorber conjointement de l'alcool aux animaux d'expérience : la DL 50 serait alors de l'ordre de 0,8 g/kg.

Ces doses correspondent à des quantités de Disulfirame plusieurs dizaines de fois supérieures à celles employées en thérapeutique.

A ces doses toxiques, les manifestations pathologiques observées sont d'ordre digestif surtout : anorexie, diarrhée, le tout entraînant une rapide perte de poids ; par ailleurs, on observe souvent une hypothermie.

L'étude anatomo-pathologique fait apparaître des lésions au niveau du foie, des reins et du cerveau.

Toxicité chronique

Des expérimentations ont été effectuées avec des doses comprises entre 0,1 et 0,3 g/kg. A ces doses toxiques, administrées pendant plusieurs semaines, et qui correspondent encore à plusieurs fois les doses thérapeutiques, aucune manifestation pathologique n'a été observée.

Chez l'homme, le produit est résorbé 3 heures après l'ingestion. L'élimination est lente, l'action du produit peut se manifester jusqu'à 6 jours après l'absorption. La durée d'action est proportionnelle aux quantités de produit ingéré. 20 % du médicament est éliminé dans les fécès.

De la toxicité expérimentale observée chez l'animal de laboratoire, on doit rapprocher les observations d'intoxications, volontaires ou non, chez l'homme.

INTOXICATIONS PAR DISULFIRAME

- MERCIER et BOISSENIN ont observé une intoxication massive par le Disulfirame (40 comprimés, soit 20 g) au cours d'une phase psychopathique de teinte dépressive.

Cette intoxication s'est traduite par un état confusionnel grave avec crises d'épilepsie.

Le pronostic d'emblée grave a pu être modifié heureusement par un traitement associant, entre autres, Centrophénoxine et Vitamines du groupe B. L'évolution fut totalement régressive.

- PLANCHE rapporte, en 1967, un cas de tentative de suicide par le Disulfirame, au cours d'un accès dépressif secondaire à la cure. Là aussi, les doses étaient de l'ordre de 20 grammes. Dans ce cas, les manifestations observées furent encore d'ordre neuro-psychique : état stuporeux suivi d'un état confusionnel avec agitation qui dura 20 jours. L'EEG montrait une altération diffuse du tracé.

L'évolution fut favorable sous traitement associant Lucidril et Hydrocortisone.

- D'autres observations de tentative de suicide ont été rapportées. Dans tous les cas, les quantités de produit ingéré étaient très grandes par rapport aux doses thérapeutiques. Qu'il y ait eu ou non absorption simultanée d'alcool, les conséquences n'ont pas été fatales :

. 18 grammes de TTDI absorbé seul provoquent un empoisonnement de gravité moyenne. La malade est remise en 5 jours (E. WARIS).

. 1 litre de vin et 10 comprimés n'entraînent pas une intoxication mortelle (DOCO).

. 13 comprimés avec ingestion d'alcool n'ont pas non plus une issue fatale.

Cette notion de l'absence d'accident vraiment sérieux avec des doses atteignant jusqu'à 40 fois les doses thérapeutiques montre bien la faible toxicité propre du Disulfirame.

PHYSIO-PATHOLOGIE

DE LA DISULFIRAME-ETHANOL-REACTION (D.E.R.)

De multiples recherches ont été effectuées pour expliquer l'action thérapeutique du Disulfirame ; on se rend compte, à l'examen des travaux publiés, que le phénomène est encore loin d'être totalement éclairci.

La majorité des auteurs font jouer un rôle au Disulfirame dans les métabolismes de l'organisme. Les divergences se font dans le point d'impact de cette action inhibitrice enzymatique.

Il semble bien que cette action ne se fasse pas uniquement au niveau du métabolisme de l'alcool, mais encore sur de multiples réactions enzymatiques de l'économie. D'importantes modifications physiologiques sont, en effet, observées au cours des traitements par le Disulfirame.

- ALAJOUANINE, CASTAIGNE et FOURNIER ont montré que l'on obtenait une augmentation des concentrations en tyrosine, méthionine, alanine et acide glutamique après trois jours de traitement par le Disulfirame, chez des sujets éthyliques souffrant déjà d'insuffisance hépatique.

- TELKAA et KIVALO montrent que l'administration de Disulfirame entraîne un excès de production d'hormone thyroïdienne chez le rat.

- MERLEVEDE et CASIER, mesurant la concentra-

tion de sulfure de carbone dans l'air expiré par des personnes traitées au Disulfirame, constatent une élévation notable de cette concentration quelques heures après l'absorption du produit.

- BARTONICK et TEISINGER observent des modifications dans l'élimination du trichloréthylène, chez des sujets ayant absorbé du Disulfirame et qui étaient restés plusieurs heures dans une atmosphère renfermant du trichloréthylène.

- Des expériences ont montré l'action du Disulfirame sur les différents éléments sanguins, les organes hématopoïétiques et la coagulation sanguine.

- Des perturbations du métabolisme de la phénytoïne ont été observées chez des malades épileptiques traités par ce médicament et par le Disulfirame. L'administration de ce dernier entraîne, dans ce cas, une augmentation de la concentration sanguine en phénytoïne, laquelle a pu entraîner des signes d'intoxication phénytoïnique (KIGRBOË).

L'ensemble de ces travaux tend à prouver que le Disulfirame intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques. Cependant, son action principale se fait au niveau du métabolisme de l'alcool, ce qui explique les manifestations observées lors de la D.E.R.. Là encore, l'unanimité ne s'est pas faite quant au point d'impact du médicament dans la série des réactions enzymatiques, au cours de la dégradation de l'alcool éthylique.

Un court rappel du métabolisme de l'alcool est nécessaire :

La dégradation de l'alcool dans l'organisme passe par deux étapes avant d'aboutir aux termes finaux CO₂ et H₂O.

Il y a d'abord transformation par oxydation de l'alcool en aldéhyde acétique, puis par une nou-

velle oxydation passage à l'acide acétique.

Ces opérations nécessitent la présence de deux différentes déshydrogénases et d'un même coenzyme accepteur d'hydrogène.

Le mécanisme de dégradation de l'alcool serait perturbé par le Disulfirame et elle ne se ferait plus qu'incomplètement et il y aurait accumulation dans l'organisme de produits intermédiaires qui seraient responsables des signes toxiques observés.

DIFFERENTES THEORIES

La première théorie a été celle de l'accumulation de l'acétaldéhyde dans le sang (HALD, JACOBSEN). La concentration sanguine de l'acétaldéhyde s'élèverait après la D.E.R., du fait du blocage enzymatique au niveau de la deuxième déshydrogénation : Acétaldéhyde $\rightarrow$ Acide acétique,

Dans cette théorie, les manifestations toxiques de la D.E.R. seraient uniquement dues à l'augmentation du taux sanguin d'acétaldéhyde. Mais aucune démonstration définitive n'a permis de le vérifier, et qui plus est certains auteurs, dont WAGNER, nient même l'augmentation du taux sanguin de l'acétaldéhyde après D.E.R.. Ce dernier ne constate pas de modification de l'aldéhyde acétique chez des rats traités au Disulfirame et ayant ingéré de l'alcool.

LECOQ montre que l'injection d'acétaldéhyde seule ne tue pas le lapin d'expérimentation, alors que la D.E.R. obtenue après traitement par Disulfirame et ingestion d'alcool le fait.

Il montre que les effets de cette D.E.R. peuvent être diminués, voire totalement supprimés par l'administration préalable de vitamines B3 et B4, alors que ces mêmes vitamines sont sans effet sur les manifestations engendrées par l'injection d'acétaldéhyde.

De ces expériences de LECOQ est née la seconde théorie de l'action de l'acide pyruvique. LECOQ avait remarqué l'analogie entre les troubles entraînés par la D.E.R. et ceux de l'alcoolisme chronique,

où la responsabilité des désordres vitaminiques est maintenant bien connue et le rôle de l'acide pyruvique établi.

Selon cet auteur, la perturbation du métabolisme de l'alcool au cours du traitement disulfiramique aboutirait, comme dans l'alcoolisme chronique, à une formation accrue d'acide pyruvique.

Il a effectué d'autres expériences qui abondent dans ce sens :

Il observe une augmentation de la pyruvicémie chez le lapin après la D.E.R..

Il provoque la mort du lapin par injection de pyruvate de sodium ; il montre que l'administration préalable de vitamines B3-B4 amende les réactions, voire les supprime, comme pour le choc alcool-Disulfirame.

L'auteur admet cependant que l'acide pyruvique n'est pas le seul responsable des manifestations cliniques de la D.E.R.. Il fait jouer un rôle à une substance non encore identifiée qui potentialiserait l'action de l'acide pyruvique. Ce "Complementary Pyruvic Factor" et l'acide pyruvique formant l'ensemble des "dérivés pyruviques".

D'autres études ont porté sur le rôle du Disulfirame dans le métabolisme de l'alcool :

- CASIER et POLET admettent que le Disulfirame inhiberait principalement le premier stade du métabolisme de l'alcool, c'est-à-dire la transformation de l'alcool en acétaldéhyde, et n'influencerait que très peu le second, c'est-à-dire la transformation de l'acétaldéhyde en acide acétique. Ces deux auteurs observent, en effet, l'accumulation de l'alcool libre dans le sang après D.E.E..

- PEARMAN envisage, lui aussi, le rôle d'un métabolite dans les manifestations de la D.E.R. ; il

s'agirait d'un métabolite secondaire de l'acétaldéhyde. Ce composé non identifié serait à l'origine de la diminution de la résistance vasculaire périphérique responsable de la chute de la pression artérielle fréquemment observée après la D.E.R..

- CASIER et MERLEVEDE auraient obtenu in vitro une substance chimique nouvelle en faisant réagir le Disulfirame sur l'alcool. Cette substance cristalline nouvelle serait capable de reproduire, chez le chien, l'ensemble des manifestations de la D.E.R..

Nous voyons donc, au terme de cette étude pharmacologique, que les hypothèses formulées sur la physiopathologie de la D.E.R. sont nombreuses..

On peut cependant admettre que le Disulfirame a une action enzymatique inhibitrice très vaste, que cette action retentit dans l'organisme sur de nombreux métabolismes, mais plus particulièrement sur le métabolisme de l'alcool qui est le plus perturbé.

Les modifications apportées dans la majorité des métabolismes n'auraient que peu de manifestations cliniques, surtout pour des doses modérées de Disulfirame. Elles ne se révèlent que lors des investigations paracliniques, comme dans les expériences citées.

Par contre, les perturbations du métabolisme de l'alcool sont beaucoup plus importantes, entraînant vraisemblablement l'accumulation de métabolites intermédiaires responsables de manifestations cliniques nettes, l'intensité de ces manifestations étant proportionnelle et aux quantités de l'alcool ingéré et à l'importance des doses de Disulfirame.

UTILISATION CLINIQUE DU DISULFIRAME

Le traitement par le Disulfirame n'intervient dans la cure de désintoxication qu'après deux premières phases qui doivent se dérouler en milieu hospitalier :

- Le sevrage progressif en alcool, qui permet d'éviter les accidents bien connus du sevrage brutal, se pratique dans le Service du Pr. LEREBoullet avec des injections de quantités décroissantes d'alcool en intra-veineux.

- La cure de dégoût, qui consiste en l'administration par voie sous-cutanée d'apomorphine à raison de 5-6 injections par jour pendant quelques jours, chaque injection étant suivie immédiatement par l'ingestion d'une boisson alcoolisée. Cette phase vise à obtenir un réflexe conditionné au moyen du trépidé expérimental : Piqûre - Alcool - Vomissement.

LE TRAITEMENT DISULFIRAMIQUE

LA REACTION DISULFIRAME - ALCOOL (D.E.R.)

On commence par administrer pendant quelques jours une dose de charge de 1 ou 2 cachets de Disulfirame par jour. Puis on commence les épreuves à l'Antabuse : on fait absorber au patient, une demi-heure après la prise du cachet, un verre de boisson alcoolisée. La réaction se fait en moyenne une demi-heure après l'ingestion de l'alcool. On observe trois ordres de symptômes.

- Troubles vaso-moteurs très importants, avec sensation d'intense chaleur au visage. On observe une importante vaso-dilatation des téguments au niveau de la face et du cou. Cette vaso-dilatation s'accompagne fréquemment d'un larmoiement oculaire et parfois même d'un oedème des paupières.

- Troubles digestifs : sensations nauséuses plus ou moins marquées, allant dans les réactions importantes jusqu'aux vomissements.

- Troubles généraux, avec sensation de malaise général, parfois impression extrêmement angoissante de mort imminente. Cet état s'accompagne presque toujours d'une tachycardie et de tachypnée. La tension artérielle est le plus souvent abaissée et ceci transitoirement. Cette hypotension est variable d'un individu à l'autre.

La Disulfirame-Ethanol-Réaction a été étudiée sur le plan paraclinique et notamment au point de vue cardio-vasculaire et électro-encéphalographique.

- Les électro-cardiogrammes enregistrés pendant la D.E.R. ont objectivé des modifications du tracé portant surtout sur la phase de repolarisation. Ont été le plus souvent observés : un allongement du segment ST avec fréquemment sous-dénivellation ; un aplatissement ; voire une inversion de l'onde T. La tachycardie est quasi constante.

Ces modifications du tracé traduiraient, pour de nombreux auteurs, une surcharge biventriculaire et une souffrance myocardique.

L'électro-encéphalogramme a été aussi étudié par de nombreux auteurs au cours de D.E.R.. Les résultats ne sont pas uniformes, et l'on peut admettre que les différences proviennent surtout de comparaisons faites entre des échantillons de sujets très différents.

Chez des malades ayant présenté, au cours d'EEG pratiqués avant la cure, des anomalies de tracé

dues soit à l'éthylisme chronique, soit à une comitialité que l'on sait fréquente chez les alcooliques, CHARLIN, DESNEUX, BATZEN, SHLAGER ont observé une accentuation des perturbations après le traitement disulfiramique.

Par contre, BONETTI, sur 25 alcooliques présentant des troubles nerveux préalables ou ayant fait un D.T., pratique des EEG avant et après la cure. Il constate, chez 6 patients, une amélioration du tracé après le traitement par le Disulfirame.

De même, LEREBoullet, PLUVINAGE, DELARUE et PRUDENT ont fait une étude sur 100 sujets alcooliques avant et après la cure. Ils observent une amélioration du tracé dans 42 % des cas et une modification consistant en un ralentissement du rythme de base dans 14 % des cas ; 44 % étaient inchangés. Ces auteurs n'attribuent pas obligatoirement ces modifications au seul Disulfirame, et considèrent que l'ensemble de la cure en elle-même a un rôle très important dans les changements constatés.

CHARLIN encore note, au cours de traitement chez six malades, une dysrythmie lente avec des bouffées d'ondes lentes et symétriques.

EPSTEIN, GUILD et DAVIDOFF observent constamment une amplification de l'activité alpha et à trois reprises des bouffées d'ondes lentes à 3,7 cycles/seconde.

Le fond d'oeil a été étudié aussi chez des sujets, au cours de la D.E.R.. C'est ainsi que l'on a pu observer des modifications très importantes et brutales des vaisseaux rétinien : les artérioles deviennent brusquement exsangues, du fait de l'effondrement de la pression artérielle rétinienne.

L'observation de ces modifications du F.O. a une grande importance, car elle permet de préjuger de ce qui se passe en même temps au niveau de la circulation cérébrale et d'expliquer ainsi certains

accidents constatés lors de D.E.R. violentes.

De la description clinique de la D.E.R. et des signes paracliniques qui l'accompagnent on peut en déduire que le choc Antabuse - Alcool représente pour l'organisme une agression certaine. Il est évident que cette agression sera plus ou moins bien tolérée par l'organisme suivant que celui-ci aura déjà été malmené par l'intoxication éthylique ou par des affections préexistantes.

De là l'importance du choix des malades avant d'entreprendre la cure disulfiramique. Toute affection organique sérieuse sera une contre-indication :

- cirrhose, néphrite,
- angine de poitrine, hypertension artérielle,
- tuberculose évolutive,
- grossesse,
- les encéphalopathies éthyliques,
- les antécédents comitiaux, qui ne seraient d'ailleurs, pour certains auteurs, pas obligatoirement une contre-indication absolue,
- de même, un diabète bien équilibré n'implique pas nécessairement le renoncement à la cure. Les précautions à prendre seront simplement renforcées.

Il est certain qu'avant d'entreprendre les épreuves à l'Antabuse, le médecin devra rétablir chez ses patients un équilibre biologique satisfaisant, si celui-ci a été perturbé gravement par l'intoxication oenologique.

LA POST-CURE

C'est la dernière phase de la cure de désintoxication ; elle est la prise en main du nouvel abstinant à sa sortie de l'hôpital, après la cure proprement dite qui dure en moyenne trois semaines. Pendant cette période, le malade continue à prendre quotidiennement son Disulfirame ; il est suivi régulièrement en consultation pour vérifier la poursuite du traitement et surveiller l'abstinence.

INCIDENTS ET ACCIDENTS DE LA CURE

INCIDENTS ET ACCIDENTS DUS A LA D.E.R.

La répétition des chocs Antabuse - Alcool pendant la troisième phase de la désintoxication peut perturber l'organisme et l'on observe souvent, à cette période, des troubles plus ou moins importants.

L'asthénie est habituelle, avec une fatigabilité musculaire anormale ; elle est souvent accompagnée d'anorexie.

Les troubles du sommeil sont fréquents : insomnie avec agitation et onirisme.

Les vertiges sont souvent décrits à cette période.

La pathogénie de ce syndrome est discutée ; certains en font une conséquence du sevrage éthylique ; d'autres, comme BOITELLE et THIEBAUX, nient cette hypothèse et ils affirment que ces symptômes disparaissent lorsque l'on arrête le traitement à ce stade.

Les modifications tensionnelles que nous avons vues fréquentes, sinon constantes, lors des épreuves à l'Antabuse, peuvent devenir beaucoup plus marquées, allant exceptionnellement jusqu'au collapsus cardiovasculaire.

Des éruptions cutanées ont été décrites par certains auteurs.

Les troubles digestifs peuvent être parfois

très importants, nécessitant l'arrêt de la thérapeutique. Un cas de rupture œsophagienne a même été observé, mais il s'agit d'une observation exceptionnelle.

Les troubles psychiques sont assez fréquemment observés dans les suites de D.E.R.. Il s'agit le plus souvent d'un discret état d'obnubilation avec désorientation temporo-spatiale plus ou moins importante. Ces états confusionnels légers peuvent parfois passer inaperçus et il faut les rechercher pour les observer.

On peut observer des épisodes plus francs : les malades ne reconnaissent plus leur entourage, cherchent leurs affaires, etc...

Les troubles psychiques peuvent aussi prendre la forme de bouffées anxieuses, maniaques ou dépressives, le plus souvent transitoires.

Les accidents graves après D.E.R. n'ont pas tardé à être décrits dès les premières années de l'utilisation du Disulfirame.

En 1951, JACOBSEN lui-même donnait déjà le chiffre de 17 décès pour le Danemark.

Les publications faisant état de décès au cours de cures furent nombreuses, en France comme à l'étranger.

PERRIN, en 1953, parlait de 16 morts sur 4.500 cures de désintoxication analysées. Il concluait d'ailleurs en affirmant que peu de thérapeutiques efficaces pouvaient être considérées comme véritablement inoffensives.

ÄITOFF donne un chiffre de 2 décès sur 800 traitements.

La fréquence des décès peut paraître tout de même élevée, mais il faut bien noter que les doses de Disulfirame données à l'époque étaient supérieures à celles administrées actuellement. Il est vrai-

semblable que la fréquence de ces accidents extrêmes a dû considérablement régresser.

On peut classer les décès en deux catégories :

1°- Décès par collapsus cardio-vasculaire, survenant juste après la D.E.R. ; il s'agit alors d'une exagération des hypotensions observées dans presque tous les chocs, avec irréversibilité.

P.L. RICCI et ZAVLI ont rapporté le cas d'une mort par collapsus cardio-vasculaire au cours d'une D.E.R., chez un homme de 73 ans, qui prenait en même temps Disulfirame et salicylate de Bi.

2°- La deuxième catégorie comprend les décès qui surviennent en général après un court épisode de confusion mentale profonde.

Les autopsies pratiquées ont montré des modifications anatomo-pathologiques diverses :

- . Oedème pulmonaire et cérébral,
- . Anomalies vasculaires cérébrales,
- . Thromboses,
- . Hématomes intra-cérébraux.

Des accidents comitiaux ont aussi été décrits. MONNEROT, GUTTON et BITOUN décrivent un accident de la D.E.R. inauguré par une crise comitiale suivie d'un état pseudo-déméntiel aigu avec dyslexie, apraxie idéatoire et aphasie de compréhension, et enfin épisode de somnolence et état cataleptique.

Sur 417 cures de désintoxication, soit près de 3.000 épreuves à l'Antabuse, BELFIS et JACQUEMET ont observé 3 accidents comitiaux, deux de ces crises comitiales survenant chez des malades ayant des antécédents épileptiques.

Des polynévrites peuvent avoir été observées au cours des cures à l'Antabuse ; HAYMANN en a rapporté 7 cas en 1956, puis 2 cas en 1965.

Les troubles psychiques sont de loin les accidents les plus rapportés, les troubles s'échelonnant des petits accès anxieux et des confusions légères

que l'on a vues au chapitre des incidents, jusqu'aux grandes confusions mentales avec parfois des troubles neurologiques associés.

Les premières observations furent rapportées par FURTADO; puis rapidement, il y eut d'autres publications nombreuses, en France et à l'étranger.

Citons, à ce sujet, les travaux de PERRIN, et de ANGST qui se livra à une analyse minutieuse de 138 observations.

TRILLAT, RICHET et MIGNEN rapportent un cas d'encéphalopathie subaiguë survenant au cours d'un traitement par le Disulfirame.

VALLET a observé une aphasie post-confusionnelle dans les suites d'une D.E.R.. Cet auteur recommande de chercher, devant tout accès confusionnel, si le malade n'a pas pu se procurer une certaine quantité d'alcool.

GODEFROY cite deux accidents confusionnels dans les suites d'épreuve au Disulfirame.

La fréquence de ces accidents psychiques est diversement appréciée selon les auteurs :

PERRIN, en 1953, avançait les chiffres suivants :

- Confusion mentale grave : 4,5 %.
- Confusion mentale légère : 7 %.
- Autres symptômes délirants, anxieux, catatoniques : 3,6 %.

CHARLIN, en 1954, donnait des fréquences un peu moins élevées.

ANGST a proposé une classification de ces manifestations psychiques en deux tableaux pathologiques:

- Psychoses d'allure exogène qui sont les plus fréquentes, où l'élément confusionnel domine le ta-

bleau clinique. La désorientation temporo-spatiale est ici très marquée, avec d'importants troubles mnésiques et parfois même de l'onirisme et des hallucinations.

Ces éléments psychotiques peuvent s'accompagner de troubles de l'humeur, le plus souvent de teinte dépressive avec angoisse. Plus rarement, les modifications thymiques se font dans le sens de l'euphorie ou de la manie.

La présence de troubles neurologiques associés est fréquente : troubles de l'équilibre et du tonus, marche difficile, vertiges, mouvements choréo-athétosiques.

On peut aussi observer des parésies faciales. Des dysarthries, apraxies idéatoires et aphasie ont été décrites.

Au cours de ces épisodes psychotiques, on a pu noter des perturbations du tracé EEG.

L'évolution de ces psychoses est en général régressive avec l'arrêt du traitement et sous vitaminothérapie.

- Le deuxième groupe correspond aux psychoses d'allure endogène, survenant avec prédilection chez des sujets prédisposés : personnalités prépsychotiques, chez lesquelles l'agression déterminée par la D.E.R. jouerait le rôle d'élément déclenchant. Les éléments organiques sont ici au second plan.

On observe surtout, dans ce groupe, les grands accès anxieux, les syndromes dépressifs ou maniaques, les bouffées délirantes polymorphes. Ce tableau est beaucoup moins fréquent.

L'étiologie des accidents observés au cours de la dure, lors des épreuves à l'Antabuse, a été discutée. La D.E.R. seule a été mise en cause par certains auteurs ; d'autres y ont vu des conséquences du sevrage éthylique.

Les mécanismes physio-pathologiques invoqués sont variés ; l'anoxie cérébrale a été incriminée : elle serait la conséquence des perturbations circulatoires cérébrales en rapport avec l'hypotension quasi constante au cours des chocs Antabuse - Alcool. Nous avons vu que cette hypothèse peut être renforcée par l'étude des F.O., qui a montré de très importantes modifications au niveau des artérioles rétiniennes.

Des mécanismes psychogénétiques sont très vraisemblables pour les psychoses du deuxième groupe, qui surviennent, nous l'avons vu, chez des sujets prépsychotiques.

o o

LES TROUBLES ATTRIBUÉS AU DISULFIRAME SEUL

Ces troubles ont été étudiés par BOITELLE, CHILD, SOLMS et MARTIN ; en France, REYSS, BRION et JOSSERAND ont réuni certaines de ces manifestations pour en faire un syndrome bien défini :

Syndrome de surdosage de REYSS-BRION.

Ce syndrome s'observe avec prédilection au bout de quelques semaines de traitement au Disulfirame. Le malade se plaint de somnolence matinale, d'asthénie plus ou moins importante ; le sommeil est difficile, parfois entrecoupé de cauchemars. Il éprouve souvent des vertiges, des étourdissements. Les troubles de la mémoire ne sont pas rares.

L'impuissance sexuelle peut aussi être observée. Certains malades se plaignent en outre de paresthésies.

Des EEG pratiqués en série chez ces sujets ont montré des perturbations plus ou moins nettes, notamment un ralentissement du rythme de base.

Rappelons que LEREBoullet et collaborateurs ne

reconnaissent pas la seule responsabilité du Disulfirame dans les modifications de l'EEG au cours de la cure. Tout au plus, admettent-ils un certain ralentissement du tracé conditionnant en partie la disparition des ondes rapides qui est un des éléments de l'amélioration du tracé observée après la cure et l'apparition dans quelques cas d'ondes lentes.

Encore une fois, la responsabilité du sevrage éthylique a été avancée.

MASSON, GIRAR et SALLES rapportent l'observation d'une névrose phobique dans les suites d'une désintoxication alcoolique. Se basant sur l'hypothèse que cette névrose était liée à la suppression des habitudes d'intempérance du sujet, ces auteurs entreprennent un traitement par l'alcool intra-veineux et obtiennent la guérison en huit jours.

Mais la responsabilité intrinsèque du Disulfirame ne semble pas pouvoir être écartée ici. En effet, on assiste à une rapide disparition de tous ces signes dès que l'on arrête le traitement ; des traitements par placebos entrepris après sevrage préalable ont été beaucoup moins fréquemment marqués par le tableau symptomatique.

Par ailleurs, le sevrage éthylique ne peut être invoqué chez des malades non alcooliques qui prenaient le Disulfirame comme traitement du psoriasis et qui se plaignaient des mêmes troubles.

Il faut cependant noter qu'il ne s'agit que de troubles mineurs, survenant surtout lorsque les doses de Disulfirame sont un peu trop élevées (d'où le nom du syndrome de "surdosage"), et que les sujets qui s'en plaignent avaient souvent des antécédents neuro-psychiques organiques : encéphalopathie carentielle, traumatisme crânien.

Il faut aussi noter l'intérêt du traitement par les vitamines B (B1, B3, B4), qui souvent permettent la poursuite du traitement en amendant les symptômes.

En dehors de ces accidents neuro-psychiques et généraux mineurs, d'autres manifestations pathologiques peuvent être observées au cours du traitement ; ce sont essentiellement des allergies cutanées qui surviennent chez des malades qui présentaient des allergies au caoutchouc. Il semble qu'il s'agisse là d'une allergie de groupe, du fait de la similitude entre la formule du Disulfirame et de celle d'un constituant du caoutchouc.

Les psychoses après administration du Disulfirame seul sans D.E.R. sont les troubles les plus fréquemment décrits. Leur fréquence est cependant infiniment moindre que celle des psychoses survenant après D.E.R.. L'analyse des publications montre une analogie très frappante entre ces deux groupes de manifestations neuro-psychiques :

Le tableau symptomatique ressemble à s'y méprendre à celui des psychoses survenant après une D.E.R. ; ici encore, l'élément dominant est la confusion mentale avec désorientation temporo-spatiale importante, troubles mnésiques marqués. On retrouve les mêmes troubles du sommeil, souvent agité, entrecoupé de cauchemars, contrastant avec une hypersomnolence diurne et une asthénie franche.

On observe aussi parfois des accès oniriques, des hallucinations visuelles ou auditives, des délires paranoïdes, des accès dépressifs.

On relève de même la fréquence des troubles neurologiques accompagnant des manifestations psychiques.

Modifications du tonus musculaire, mouvements choréo-athétosiques, vertiges, troubles de la marche, dysarthries ; manifestations identiques à celles que l'on observait après les D.E.R..

De même, l'EEG montre ici des modifications du tracé similaires aux tracés effectués après les chocs Antabuse - Alcool, exagération de l'activité alpha le

plus souvent.

Chose importante, ces symptômes peuvent ne pas éclater brusquement, mais au contraire il arrive fréquemment que l'on observe, à partir d'un syndrome de surdosage de REYSS-BRION, une majoration progressive des signes jusqu'à atteindre l'intensité des grands accidents. On observe donc là une évolution graduelle du tableau symptomatique.

L'évolution de ces troubles psychiques est en général totalement régressive après arrêt du traitement disulfiramique, et la guérison définitive est le plus souvent obtenue.

L'étiologie de ces manifestations psychotiques a été discutée. Certains ont voulu y voir une rechute de l'alcoolisation. D'autres ont invoqué la "toxicité psychologique" du Disulfirame qui, du fait de l'abstinence qu'il nécessite, entraînerait une décompensation psychotique.

On peut observer des manifestations psychotiques identiques au cours des intoxications disulfiramiques volontaires rapportées, et survenant quelquefois au cours d'épisodes dépressifs conditionnés par l'abstinence.

Des cas de polynévrites et de névrites optiques ont été rapportés :

CHARATAN cite un cas de polynévrite survenant au bout de seize semaines de traitement par le Disulfirame.

HUMBLET cite un cas de névrite optique en 1953.

WOILLEZ et collaborateurs rapportent trois cas de névrite optique au cours de cure disulfiramique.

Melle M.L. POMMIER en cite trois cas sur 1.500 cures en dix ans.

Dans tous les cas cités, l'abstinence était affirmée comme certaine et la responsabilité du Disul-

firame bien établie. D'après ces auteurs :

La clinique est identique à celle observée au cours des névrites optiques dues aux intoxications nicotiques et éthyliques : névrite axiale rétro-bulbaire bilatérale. C'est un tableau d'installation rapide avec scotome centro-caecal et altération du sens chromatique.

Le pronostic de récupération est meilleur que celui de la névrite éthylique ; il n'en est pas de même lorsqu'une atteinte du nerf optique alcoolique préexistait. Ces atteintes optiques antérieures ne seraient d'ailleurs pas une contre-indication à la cure, car celle-ci est le seul moyen de guérison offert au malade.

Au terme de l'étude des complications observées pendant les cures de désintoxication, une remarque s'impose :

En dehors des complications cardio-vasculaires observées uniquement au décours des D.E.R., les complications imputées à la seule toxicité du Disulfirame et celles observées pendant les D.E.R. présentent des similitudes troublantes : les troubles sthéniques et généraux, décrits sous le vocable de syndrome de surdosage de Reyss-Brion, ressemblent beaucoup à ceux observés lors des épreuves à l'Antabuse. De même, les complications neuropsychiques de l'une et l'autre étiologie ne se distinguent pas vraiment par des particularités bien significatives.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 *****

MI... Marcel, 35 ans, est admis dans le Service le 8 Avril 1963. Il nous est adressé par le Service médical de la SNCF, en vue d'une cure de désintoxication.

Cet agent SNCF est un très gros buveur de bière: plus de deux litres par jour, auxquels il faut ajouter plusieurs verres de vin. Cette intoxication dure depuis plus de sept ans. Il s'y surajoute une intoxication nicotinique importante : plus de 40 cigarettes par jour.

Le malade a été suivi depuis le début à Lille, où une cure de désintoxication a été entreprise avec traitement au Disulfirame. Mais le traitement a été arrêté au bout de quelques mois, à la demande d'un ophtalmologue qui avait diagnostiqué une névrite optique rétro-bulbaire, attribuée au Disulfirame. Cette observation avait été considérée comme un des trois cas spécifiques de ce fait dans le travail de WOILLEZ cité plus haut.

En fait, le malade avoue maintenant qu'il n'avait pas cessé de fumer ni de boire pendant qu'il suivait son traitement par Disulfirame. Il reconnaît sa sujétion et accepte une nouvelle cure.

L'examen clinique à l'entrée montre des signes d'imprégnation éthylique, TDL_{faciles}, la tension est à 13-8. On trouve une hépatomégalie de trois travers de doigt.

L'examen neurologique est normal ; en particulier, il n'y a aucun signe d'atteinte polynévritique des membres inférieurs.

L'examen ophtalmologique effectué dans le Service ne permet pas de conclure à une névrite optique disulfiramique, du fait de l'ancienneté de l'intoxication nicotino-alcoolique. De plus, l'acuité visuelle est maintenant de 10/10mes pour l'oeil droit et de 9/10mes pour l'oeil gauche. Par ailleurs, cet examen met en évidence une participation vasculaire certaine avec TACR élevée et augmentation ? des artères, reflet, et oedème rétinien le long des vaisseaux.

Dans ces conditions, la cure est entreprise après sevrage progressif par C intra-veineux. Aucun incident notable ne survient pendant la cure.

Le malade a été perdu de vue à sa sortie de l'hôpital.

o o

OBSERVATION N° 2 *****

Monsieur Charles VAN... entre dans le Service le 18-3-1967, pour une cure de désintoxication éthylique.

Il s'agit d'un homme de 45 ans, cadre à la SNCF. Le début de son intoxication alcoolique remonte à deux ans ; le malade s'était mis à boire à cette époque en raison de soucis professionnels. Il a fait une tentative de suicide par Librium et Sédibaïne, au tout début de son intoxication.

La consommation quotidienne habituelle est d'environ 2 litres par jour (vin rosé et blanc sec).

Elément important : la cure est bien acceptée par le malade qui reconnaît la réalité de son into-

xication et manifeste le désir de guérir.

Le passé pathologique est pauvre :

- bronchopneumonie en 1937,
- pneumonie virale en 1964,
- pas d'antécédents psychiatriques, sinon cette tentative de suicide.

L'examen à l'entrée est quasi normal :

- l'examen neurologique est parfaitement normal ;
- on trouve une hépatomégalie discrète, le foie débordant de quelques centimètres le rebord costal.

La cure est bien supportée, se déroule sans incident notable ; les épreuves au Disulfirame se passent normalement.

Le malade sort du Service au bout de semaines, avec son traitement à poursuivre quotidiennement : 1 comprimé de Disulfirame chaque matin.

Quinze jours après sa sortie, le malade est de nouveau hospitalisé d'urgence pour un épisode confusionnel : confusion franche avec désorientation temporo-spatiale marquée, plus importante le soir, et état anxieux net. Il existe un onirisme net, pas d'hallucinations. L'examen général est normal.

Cet état confusionnel s'est déclenché brusquement, alors que le malade prenait son Disulfirame.

Bien que la famille nous assurât que le malade était resté abstinant depuis sa sortie du Service, l'hypothèse d'une réaction Ethanol - Disulfirame fut retenue.

On pouvait retenir comme causé :

- l'absorption d'un verre de cidre doux, versé par erreur à la place d'un jus de pomme ;
- l'inhalation de vapeurs alcooliques dégagées par un vernis à parquet, de séchage rapide (30

minutes), dont le solvant contient entre autres différents produits de l'alcool méthylique et de l'acétone.

La responsabilité d'une D.E.R. étant retenue, l'arrêt du traitement n'était pas justifié, du moment que le malade pouvait être soustrait à l'action des vapeurs d'alcool, et le traitement a consisté en la seule administration de vitamines B à doses massives.

Sous ce traitement, on observe très rapidement la régression de tous les symptômes et leur disparition.

Un EEG, pratiqué au cours de cette phase régressive, montre quelques anomalies peu nettes : quelques ondes thêta en bouffées, sans activité paroxystique, ni signes en foyer. Aucun signe de comitialité.

Au bout de quinze jours, la sortie est décidée :

- le malade est en excellent état général.
- Il n'existe plus aucun symptôme du tableau confusionnel d'entrée ; l'orientation temporo-spatiale est normale ; aucun trouble mnésique.
- Il ne persiste plus aucune activité onirique ni délirante ; l'anxiété a totalement disparu.

o o

DISCUSSION de la 2ème OBSERVATION

Le tableau symptomatique, lors de la seconde hospitalisation, était celui d'un état confusionnel massif avec importante désorientation temporo-spatiale.

Il importait de faire un diagnostic étiologique précis, en vue d'un traitement correctement dirigé.

L'examen neurologique était normal ; le malade était jeune (45 ans) et n'avait aucun antécédent vasculaire ou d'hypertension artérielle ; en outre, tous les examens habituels pratiqués lors de la première hospitalisation étaient normaux. On pouvait donc éliminer un accident vasculaire cérébral.

Le caractère récent de l'intoxication (2 ans), ainsi que la normalité du bilan hépatique ne faisaient guère soupçonner un coma hépatique ; d'autant qu'aucun élément clinique ne venait étayer cette hypothèse.

Les seuls diagnostics qui pouvaient valablement se discuter étaient :

- état confusionnel après Disulfirame - Ethanol - Réaction,
- et psychose disulfiramique.

L'argument de fréquence nous fit pencher pour la première hypothèse, et les données de l'interrogatoire familial ne firent que renforcer notre conviction. L'évolution régressive fut l'élément décisif.

En effet, bien que les éléments qui permettaient de croire en l'abstinence du malade fussent nombreux :

- volonté de guérir affirmée par le malade lors du premier séjour,
- bonne insertion sociale, compréhension familiale,
- affirmation de cette abstinence par l'entourage,

l'hypothèse d'une D.E.R. pouvait être formulée, l'interrogatoire nous apprenant :

- que le malade avait bu un petit verre de cidre doux par inadvertance ;

- et surtout qu'il était procédé, dans les appartements de l'immeuble où le malade habitait, à une vitrification des parquets. L'odeur du vernis à parquet était extrêmement importante dans l'appartement de Mr. VAN., et surtout dans certaines pièces où il séjournait le plus souvent.

La composition du vernis put être rapidement connue, et la présence d'alcool méthylique dans le mélange permit de conclure à une réaction de type D.E.R., au cours de l'inhalation de vapeurs d'alcool méthylique.

Un plan de l'immeuble, fourni par la suite, démontra aussi comment toutes les vapeurs dégagées lors du séchage du vernis dans les appartements du même étage s'amassaient du fait des mouvements d'air dans la salle de séjour de notre malade.

La toxicité de ces vapeurs était d'ailleurs bien connue ; les utilisateurs étaient obligés de porter un masque. Et malgré des ventilations énergiques, il n'était pas rare qu'ils éprouvassent des étourdissements et des vertiges.

Dans le cas observé et rapporté ici, tous les arguments concordent à faire de cet épisode confusional un accident de la D.E.R. ; l'évolution régressive est particulièrement significative, puisque le traitement par Disulrame ne fut même pas stoppé et que l'on peut affirmer que la guérison fut obtenue uniquement par les doses massives de vitamines B.

INTERPRETATION DES ACCIDENTS

Ces deux observations illustrent les difficultés rencontrées quand on veut faire un diagnostic étiologique précis en face d'accident au cours de la cure de désintoxication.

Dans les deux cas, nous avons été amené à rechercher, et nous avons trouvé, une D.E.R. à l'origine des troubles observés.

- Dans le premier cas, cette D.E.R. était due à l'intempérance du malade, intempérance qu'il niait jusque là, alors qu'il continuait à prendre son médicament.

- Dans le deuxième cas, le malade était de bonne foi, son abstinence était réelle, mais la D. E.R. avait été rendue possible par la présence d'alcool dans l'organisme après inhalation de vapeurs alcooliques.

Il est certain que de nombreux accidents ont pu être attribués au Disulfirame parce que les possibilités d'une D.E.R. n'étaient pas connues.

Ceci nous amène à revoir les différentes causes de présence d'alcool dans le sang pendant la post-cure.

1°- ERREURS DE DIETETIQUE.

Il faut faire ici deux grands groupes, selon que cette erreur est volontaire ou involontaire.

a)- Dans la grande majorité des cas, cette absorption d'alcool est volontaire.

Au bout d'un certain temps après sa sortie de l'hôpital, le malade fait une légère entorse à son régime, se croyant assez fort pour ne pas récidiver. C'est déjà une première possibilité de choc Alcool - Antabuse, même si le malade a pris la précaution de ne pas prendre son comprimé ce jour-là, car on sait que l'action du médicament peut durer plusieurs jours.

Souvent, après cette première entorse, le malade se remet à boire de façon plus ou moins habituelle, et continue cependant à prendre son traitement. Les risques de D.E.R. sont évidemment très importants et les complications sont alors fréquentes, du fait de la répétition des chocs, même si ceux-ci ne sont pas violents.

Le cas se présente fréquemment en consultation de post-cure de trouver une alcoolémie à l'échelon 4 de l'éthanographe, chez un malade qui affirme ne plus boire une goutte d'alcool.

Cette mauvaise foi est extrêmement fréquente, et il est certain que des complications, notamment les complications neurologiques, sont imputables à des D.E.R. méconnues ou à des lésions préexistantes, alors qu'elles étaient attribuées, comme dans l'exemple cité, à la toxicité du Disulfirame.

En effet, quand on considère la fréquence des polynévrites et des névrites optiques chez les alcooliques, on doit admettre que nombre de ces affections sont préexistantes à la cure chez de nombreux sujets. Si l'on pratiquait le fond d'oeil systématiquement chez les alcooliques avant la cure, on trouverait vraisemblablement un grand nombre de névrites optiques pour lesquelles la toxicité du Disulfirame ne pourrait alors plus être invoquée ultérieurement. Par ailleurs, même si la bonne foi du malade est certaine, quand il affirme ne plus boire, il faut encore

compter avec l'association fréquente de l'intoxication nicotinique.

Il en est de même pour les complications psychotiques ; celles-ci peuvent être déterminées par la répétition de D.E.R. d'intensité faible, mais quotidiennes, ou par une D.E.R. violente quand le malade consomme une grosse quantité d'alcool.

b)- S'il est vrai que la mauvaise foi est le plus souvent en cause dans les erreurs diététiques, il n'en reste pas moins que certains malades ont pu absorber certaines quantités d'alcool sans le savoir. Les quantités sont souvent minimales dans ce cas, mais suffisantes pour déterminer chez des sujets plus sensibles des manifestations pathologiques de même nature que celles que nous avons décrites précédemment.

En effet, l'alcool peut être dissimulé sous diverses formes dans les aliments, les boissons ou les médicaments.

Les pâtisseries sont souvent additionnées de liqueur ; il en est de même pour certains bonbons ou chocolats.

Les sauces peuvent contenir de l'alcool et le malade peut l'ignorer.

Le vinaigre de vin ou d'alcool peut donner des chocs Alcool - Antabuse.

Les boissons peuvent souvent abuser le malade qui pense vraiment boire une boisson sans alcool.

Beaucoup de gens ignorent que le cidre est une boisson alcoolisée et peuvent confondre avec le jus de pomme.

L'erreur peut aussi provenir d'une confusion entre un sirop de fruit et une boisson alcoolisée à base de fruits. C'est le cas de la crème de cassis et du sirop de cassis. Parfois, le malade demande un Vittel-cassis, et le débitant utilise pour le préparer de la crème de cassis (14 à 18°). Certaines

boissons habituellement non alcoolisées, comme le Schweppes, peuvent être servies dans des débits de boissons avec une petite quantité de gin, à l'insu du malade.

Parfois, l'alcool sera contenu dans un soluté médicamenteux : sirop ou ampoules buvables, et les exemples abondent de médicaments contenant de l'éthanol.

Si l'on veut éviter ces erreurs, il est nécessaire que le malade soit prévenu à sa sortie de l'hôpital des divers produits qui lui sont décommandés.

2°- AUTRES VOIES DE PÉNÉTRATION DE L'ALCOOL.

La voie digestive n'est pas seule qui soit susceptible de déterminer une alcoolémie minime. Notre deuxième observation le démontre.

La pénétration de l'alcool par les voies respiratoires est un fait bien établi. Cette voie est d'ailleurs un mode de pénétration très important de tous les toxiques, du fait de la grande vascularisation et de la grande surface des alvéoles pulmonaires.

L'EPEE et DERVILLEE ont effectué des travaux chez le lapin et le cobaye, chez lesquels ils observent des alcoolémies très significatives après des séjours en atmosphère de vapeurs d'alcool.

Chez l'homme, les alcoolémies trouvées étaient toujours beaucoup plus faibles pour des concentrations aériennes identiques.

D'après ces auteurs, les concentrations sanguines atteintes sont insuffisantes pour déterminer des troubles du comportement lorsque les concentrations dans l'air sont de l'ordre de 30-40 g/m³, ce qui correspond à des postes de travail très exposés.

Cependant, il existe des conditions anormales dans lesquelles cette concentration peut être plus élevée. Par ailleurs, les alcoolémies nécessaires pour déterminer une D.E.R. sont beaucoup plus faibles que celles qui déterminent des modifications du comportement.

Dans notre exemple, les vapeurs alcooliques provenaient de l'évaporation d'un vernis à parquet. Mais beaucoup d'autres produits, et notamment les laques, les peintures, les résines synthétiques, sont susceptibles de contenir des alcools comme solvant, notamment du méthanol.

Des accidents de type Alcool - Antabuse ont été observés chez des marins traités par le Disulfirame et qui peignaient la coque des navires avec des peintures contenant du butanol.

FISKE reconnaît comme cause possible de D.E.R., chez un sujet traité par Disulfirame, l'inhalation de vapeurs d'alcool provenant d'un "after shave" avec lequel le malade se frictionnait quotidiennement.

Dans cet exemple, la voie de pénétration de l'alcool devait être aussi percutanée. En effet, l'alcool pénètre très bien à travers la peau. De nombreux cas d'intoxication éthylique ont été rapportés chez des nourrissons frictionnés avec de l'eau de Cologne à 60 ou 70°.

BLONDET a calculé que des frictions quotidiennes, avec de l'eau de Cologne utilisant 500 ml par mois, entraînaient une consommation d'alcool, pendant cette période, identique à l'absorption d'une bouteille de Calvados à 40°.

GARBER et BENNET citent deux cas de réaction éthanol-antabuse chez des malades qui se frictionnaient avec de l'alcool.

Comme on le voit à l'énumération de ces exemples,

les possibilités de D.E.R. au cours du traitement de Disulfirame sont vraiment très nombreuses, et lorsque la toxicité du médicament est mise en cause, c'est la plupart du temps dû au fait que l'on n'a pas su rechercher et trouver la responsabilité de l'alcool.

C O N C L U S I O N S

Nous devons reconnaître que les limites attribuées aux différents tableaux symptomatiques, notamment pour les complications neuro-psychiques, sont bien arbitraires. Les analogies entre les complications psychotiques survenant après D.E.R. et celles du Disulfirame sont frappantes.

L'étude des mécanismes physio-pathologiques de la Disulfirame-Ethanol-Réaction, bien que non totalement élucidés, a pu, dans une certaine mesure, expliquer les similitudes entre les deux groupes de complications et avec celles de l'alcoolisme chronique.

La toxicité propre du Disulfirame est certainement établie, mais du fait même de son mécanisme d'action, cette toxicité ne se manifeste presque exclusivement que lors du choc Alcool - Antabuse. Ce n'est qu'à des doses dépassant très largement la dose thérapeutique, notamment dans certaines intoxications, que des complications d'ailleurs habituellement curables ont été signalées.

Le Disulfirame ne sera responsable, par sa toxicité intrinsèque, que de troubles mineurs : troubles digestifs, asthénie, allergies cutanées. Encore faut-il noter que ces complications surviennent souvent chez des sujets fragilisés ; parfois, le sevrage aura été trop brutal ou les doses de médicament trop élevées. Le rôle de l'abstinence ne doit pas non plus être méconnu dans le déclenchement de troubles psychiques de type anxieux ou dépressif.

Le mécanisme de sensibilisation à l'alcool fait que les troubles engendrés par la D.E.R. sont d'une intensité plusieurs fois supérieure à celle des manifestations dues au Disulfirame seul ; il est donc logique que la plupart des accidents graves observés soient la conséquence d'un choc Alcool - Antabuse, parfois méconnu.

De cet argument fréquence, on peut tirer une conclusion pratique : Tout accident grave survenant au cours de la cure disulfiramique doit, a priori, être considéré comme une complication de la D.E.R., et l'on doit tout faire pour le prouver. Nos deux observations ont illustré cette recherche pouvant être difficile.

Nous avons montré aussi la diversité des causes possibles de D.E.R. méconnue :

- évidemment, l'intempérance souvent farouchement niée ;
- les erreurs diététiques, le sujet absorbant une quantité d'alcool souvent minime en prenant une boisson, un aliment ou un médicament dont la composition exacte lui est inconnue ;
- l'effraction de l'organisme par l'alcool et ceci par des voies respiratoires ou percutanées.

Cette discussion n'a pas un simple intérêt intellectuel, car elle débouche sur des attitudes thérapeutiques totalement opposées :

Dans le cas où la responsabilité du Disulfirame seul serait certaine, il est nécessaire d'arrêter le traitement. Par contre, si une D.E.R. est à l'origine des complications, il est parfois possible de poursuivre la cure en adjoignant un traitement vitamini- que B intensif.

Enfin, quelle qu'en soit leur cause, les accidents graves sont tout à fait exceptionnels et l'intérêt de la cure disulfiramique dans la lutte contre

l'alcoolisme reste toujours aussi grand.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

J.-B. DEPARIS



B I B L I O G R A P H I E

- AITOFF V.- Traitement de l'alcoolisme par Antabuse.-
Sem. Hôp. Paris 1951, 27, 35, 1526-33.
- ALAJOUANINE Th., CASTAIGNE P. et FOURNIER E.- Biochi-
mie des manifestations encéphaliques de l'al-
coolisme.- Rev. Neuro. 1956, 94/5, 447-479.
- AMADOR, GAZDAR - Sudden death during Disulf. Alcohol
Reaction.- Quarterly Journal of Studies on
Alkohol, Déc. 1967, N° 4, p. 64.
- ALHA A.R., HJELT E., TAMMINNEN V.- Intoxication
Disulfiram-Alcool. Recherche sur 5 cas mor-
tels. Détermination chimique du Disulfiram
et de l'acétaldéhyde dans le sang.- Acta
Pharmac. 1957, 13/3, 277-288.
- ANDREYEVA V.S., GAURILOVA L.V., LEVIN V.M., RESHET-
NIKOVA - Etats psychotiques aigus pendant le
traitement à l'Antabuse de l'alcoolique chro-
nique.- Analysé dans Quarterly Journal of
Studies on Alkohol, 1960, 21, 713.
- ANGST, J.- Zur Frage der Psychosen bei Behandlung
mit disulfiram.- Schweiz. Med. Wschr. 1956,
86, 46, 1304-1306.
- ANGST J., OPPENHEIM Y. et KELLER R.- Disulfirampsy-
chose bei der Psoriasis Behandlung.- Nervenartz
1960, 31, 4, 179-180.

- AUDIER M., ALLIEZ J., FELICIAN J. et BILLE J.- Intoxication volontaire par Disulfirame. Confusion mentale d'apparition tardive avec aréflexie tendineuse.- Bulletin Soc. Psych. Marseille et Sud-Est Méditerranéen 1961, I, 2, 30.
- BARON J.C.- La mauvaise foi de l'alcoolisme.- Thèse Paris, 1967.
- BATZENSCHLAGER A. et ISRAEL L.- A propos du traitement par le disulfure de tétraéthyl thiourame chez les alcooliques épileptiques.- Ann. Méd. Psych. 1951, 11, 608.
- BATZENSCHLAGER - Episode confuso-onirique au cours du traitement anti-alcoolique par le disulfure de tétraéthylthiourame.- Cahiers Psychiatrie Strasbourg, 1951, 5, 111-116.
- BELFIS, JACQUEMET - Le TTD B3 B4 dans la conduite des cures de dégoût alcoolique.- Ouest Médical, 1962, N° 20.
- BOITELLE G., LENTULO B. et ANTOINE A.- Confusions mentales apparues chez des éthyliques après désintoxication et consécutives à la prise de TTD et sans ingestion d'alcool.- Congrès Alién. Neurol. Langue Française 1953, C.R. 640-644.
- BOITELLE, LENTULO et FORGET - Tentative de suicide par le tétraéthylthiourame.- Ann. Méd. Psych. 1953, IIIe année, Tome II, N° 5.
- BRADLEY, HEWER - Peripheral Neuropathy due to Disulfiram.- Brit. Med. Journ. 1966, 2/5, 511 (449-450).
- CASIER H., MERLEVEDE E.- Le mécanisme de l'interaction de l'alcool éthylique et du Disulfirame (Antabuse).- La Revue de l'Alcoolisme, T. 9, N° 2, Avril-Juin 1963, p. 103-106.

CASIER H., POLET H.- Influence du Disulfirame (Antabuse) sur le métabolisme de l'alcool éthylique marqué chez la souris.- Arch. Int. Pharmacodyn. 1958, 113, 3-4, 439-496.

CHABANNIER J., CHAPEL A., MINVIELLE J.- Observations cliniques et électro-encéphalographiques au cours d'incidents de cure d'alcoolisme par le Disulfirame.- Montpellier Médical 1965, 108-165.

CHARATAN F.B.- Peripheral nevritis following tetraethylthiouram disulfide treatment.- Brit. J. Med. 1953, 2, 386.

CHARLIN A.- Traitement de l'alcoolisme chronique. (Etude critique et statistique).- Congrès Alién. Neuro. Langue Française 1954, C.R. 221-329.

CHILD G.P., OSINSKI W., BENNET T.R.E., DAVIDOFF E.- Therapeutic Results and clinical manifestations following the use of tetraethylthiouram disulfid.- Amer. J. Psychiat. 1951, 107, 10, 774-780.

COBE, WILSON - Dangerous cardiac effects of tetraethyl-thiourame disulfide.- Quarterly Journal of Studies on alcohol 1955, XVI, 4, p. 755.

COIRAULT R., CAUSSE R., JOLIVET B.- Accident aphasique au cours d'une désintoxication alcoolique par le Disulfirame.- Conc. Méd. 1957, 79, 37.

DEBROUSSE, FELLION - L'examen systématique du fond d'oeil dans 100 cas d'alcoolisme chronique.- Médecine Contemporaine 68 : 333-349, 1950.

DERWORT A.- Der Nervenartz 30, 211-220, 1959.

DOCO - Contribution à l'étude des problèmes posés par l'administration de Disulfirame aux alcooliques dans les hôpitaux psychiatriques.-

Thèse Paris, 1956.

DUBOIS G., L'EPEE P., LAZARINI H.-J., DERVILLE E.-
Inhalation professionnelle de vapeurs d'alcool
et responsabilité du sujet atteint.- Ann. Méd.
Lég. 1962, 42, N° 2.

DUBOUCHER G., POROT M.- Etude des modifications du
rythme cardiaque, de la pression artérielle et
de l'ECG au cours de la réaction Alcool-
Antabuse.- Etudes anti-alcooliques 1952, 24,
246-267.

FURTADO D., CHICORRO V., DE CARVALHO O.- Un cas de
mort pendant le traitement par une médication
anti-alcoolique.- Presse Méd. 1950, 58, 44,
795-796.

FETIQUE J., NOEL C.- Cure à l'Espéral. Résultats et
limites. Données actuelles du problème.-
Strasbourg Médical, Tome 14, N° 11, Décembre
1963, p. 957.

GARBER, BENNETT - Réactions inaccoutumées avec l'Anta-
buse après frictions.- J. Med. Soc. N.J., 47 :
168-9, 1950.

GAUDIN M.F.- Troubles neuro-psychiatriques survenus
au cours de cure par Antabuse.- Thèse Paris,
1955.

GUILD, EPSTEIN - Psychosis during treatment of
alcoholism with tetraethylthiuram disulfide.-
Quarterly Journal of Studies on Alcohol 1951,
12, 360-365.

GODEFROY P.- Contribution à l'étude des accidents
neuro-psychiatriques de la Disulfirame-Ethanol-
Réaction et leur prévention.- Thèse, Caen, 1969.

GOLDSTEINAS L., JACQUELIN C.- Aspects cliniques et
électro-encéphalographiques au cours des into-
xications par l'Espéral.- Revue Neurologique,

113, N° 3, Septembre 1965, p. 388-394.

HAYMAN M. et WILKINS P.A.- Polyneuropathy as a complication of Disulfiram therapy of alcoholism.- Quarterly Journal of Studies on Alcohol 1956, 17, 4, 601-607.

HAYMAN M.- Treatment of alcoholism in private practice with a Disulfiram-oriented program.

JACOBSEN E.- Death of alcoholic patient treated with Disulfiram in Denmark.

JOHNSON - Hemiplegia during tetraethylthiuram disulfid therapy.- Quarterly J. of Studies on Alcohol 1952, 13, 4, 650.

KELLNER K.- Ein Fall von Antabus vergiftung.- Med. Klin. Berlin 1953, 48, 29, 1034-36.

KHAPETEK J., LOYKA S., VICAR J.- Cas de mort dans le traitement de l'alcoolisme avec stop ethyl.- Prakt. lek. Praha. 1956, 36, 374-375 - Analysé dans Quart. Journ. Studies Alcoh. 1958, 19, 2.

KIORBOE - Phenyton intoxication during treatment with antabuse.- Epilepsie, 7, 1966, p. 246-249.- Analysé dans Quarterly Journ. of Studies on Alcohol, Sept. 1968, vol. 29, N° 3.

L'EPEE P., DERVILLEE E., LAZARINI H.J., BERNAUD J.- Travail en atmosphère de vapeurs d'alcool.- Archives Mal. Prof. 1962, 23, 139-143.

L'EPEE P., DERVILLEE E., LAZARINI H.J., RIGOT R.- Etude de l'alcoolémie au cours de l'inhalation expérimentale de vapeurs d'alcool.- Ann. Méd. Lég. 1962, 42, N° 2.

LETAILLEUR M., DURBAN P.- Confusion mentale au cours du traitement de l'alcoolisme chronique par le Disulfirame.- Ann. Méd. Psych. 1952, 110, 1, 71.

LETAILLEUR M., DEMAY J.- Complications mentales, psychomotrices et neurologiques au cours du traitement de l'alcoolisme par le Disulfirame.
- Ann. Méd. Psych. 1954, 112, 2, 440.

LETAILLEUR M., MORIN J., DEMAY J.- Délire aigu au cours du traitement de l'alcoolisme par le Disulfirame.- Ann. Méd. Psych. 1955, 113, 3, 409-413.

LEVY A.- Psychose disulfiramique.- Thèse Strasbourg, 1962.

LÜDIN - Zum frage der Beeinflussung des Blutalkohol-
gehaltes durch einreibung alkoholischer
Lösungen in die intakte Haut.- Deutsche Z.
Gericht. Med. 1956, 45, 6, 530.

MAC CABE E.S. et WILSON W.W.- Dangerous cardiac
effects of tetraethylthiurame disulfide
therapy in alcoholism.- Arch. Int. Med. 1954,
94, 2, 259-263.

MAIO D. et MADEDDU A.- Un cas de confusion mentale
aiguë de type korsakovien chez un alcoolique
chronique sans traitement par le TEDT et guéri
après perfusion intra-veineuse de glutamate.-
G. Psichiat. Neuropat. 1957, 85, 1, 171-181.

MACKLIN E.A., SIMON, CROOK - Psychotic reactions in
problem drinkers treated with Disulfiram.-
Arch. Neurol. Psychiat. 1953, 69, 415-426.

LACROIX G., MAROZZI E.- On a fatal case due to
uncongruous use of antabuse with alcohol.-
Minerva medico-légale 1959, 79, 145-156.

LAFON R., PAGES P., LABAUGE R., MENARD A., SIMORRE R.-
Accidents encéphaliques au cours de la cure de
l'alcoolisme chronique par le disulfure de
tétra-éthylthiourame.- Séance du 3-3-1961 de
la Société des Sciences Médicales et Biologiques
de Montpellier et du Languedoc-Méditerranée.

- LASSALLE P.- Contribution à l'étude des troubles psychiques provoqués par le Disulfirame. Un cas de pseudo-paralysie générale.- Toulouse Médical, 1960, 61, 9, 675-680.
- LAUX W.- Psychosen bei Behandlung mit antabüs.- Nervenärzt 1951, 22, 10, 391-393.
- LECOQ R.- L'acétaldéhyde et le métabolisme de l'alcool éthylique.- Thérapie 1949, 4, 177.
- LECOQ R.- L'acide pyruvique et le métabolisme de l'alcool éthylique.- C.R. Association Sc. 1951, 232, 1017.
- LECOQ R.- Variations des taux d'acide pyruvique et de l'acétaldéhyde dans le sang sous l'influence de l'agression alcoolique.- C.R. Soc. Biol. 1951, 145, 1603.
- LECOQ R.- Atténuation possible des effets toxiques du Disulfirame, dans son emploi thérapeutique.- Thérapie 1952, 7, 1, 17.
- LECOQ R.- Le rôle de l'acide pyruvique dans l'intoxication alcoolique.- Revue de l'Alcoolisme 1960, 6, 4, 643-657.
- LEREBoullet J., PLUVINAGE R., DELARUE R., PRUDENT F.- L'électro-encéphalogramme chez l'alcoolique. Etude de 100 cas avant et après désintoxication.- Revue Neurologique 1956, 94, 5, 638-643.
- MARTENSEN, LARSEN - Psychotic phenomena provoked by tetraethyl thiuram disulfide.- Quarterly Journal of Studies on Alcohol 1951, 206, 216.
- MERCIER J., BOISSENIN J.M.- Evolution favorable d'un empoisonnement par le Disulfirame.- Réunion psychiatrique de l'Est, 7 Décembre 1963.
- MEYER L.- Side effects of drugs.- Experta Medico-Foundation, Amsterdam, 1960.

MONNEROT E., GUTTON P., BITOUN G.- Un accident grave de la D.E.R.- Annales médico-psychologiques 1958, 116, 2, 777-780.

NEUMANN H.- Psychotische Zustände bei einem Alkoholiker als Folge alleiniger Antabus medikation.- Nervenarzt 1957, 28, 5, 222-224.

OSTENFELD I.- Exogene manie after antabus medikation.- Nord.Med. 1951, 46, 27, 1036-1040.

PERRIN P., DE MONDRAGON - La place du Disulfirame dans le traitement de l'alcoolomanie.- Revue de l'Alcoolisme 1953, N° 1 et 2.

PERTORINI R., VELOK G.- Electroencephalographic studies in psychoses treated with tetraethylthiurem disulfid.- Ideq. Szmlé 1960, 13, 15, 21.

PLANCHE R.- Une tentative de suicide au Disulfirame.- Annales de la Société Régionale de Neuropsychiatrie de Clermont-Ferrand - Clermont Médical, Supplément annuel 1967, N° 37, 42.

POIRE R., FEUILLET C., GERARDIN J.R., LINARD C.- Etude électrographique (technique polygraphique) de l'imprégnation par Disulfirame (Antabuse) et de la réaction Disulfirame-Alcool.- Revue Neurologique 113, 3, Sept. 1965, 298-317.

POTTIER C., DE BURES I., DU COUEDIC H.- Anxiété et confusion mentale épisodique au cours d'une cure par le Disulfirame de tétraéthylthiourame.- Annales médico-psychologiques 1950, 2, 4, 512-518.

RABY K.- Electrocardiographic changes following the ingestion of Disulfiram and alcohol.- Quarterly Journal of Studies on Alcohol 1953, 14, 4, 557-567.

RATHOLD N.H.- Toxic effect of disulfiram therapy with two cases report.- Quarterly Journal of Studies

on Alcohol 1958, 19, 3, 418-427.

REYSS-BRION R.- Le maniement psychothérapique du Disulfirame.- Revue de l'Alcoolisme, 1961, 7, 4, 289-300.

REYSS-BRION R., JOSSEMAND A., MARTIN J.- Le syndrome de surdosage au cours des cures d'antabuse.- Lyon Médical 1954, 192, 285-289 - Revue de l'Alcoolisme 1955, 3, 10-54.

RICCI P.L., ZAULTA - Un caso di morte in corso di trattamento con antabus.- Minerva medico-legal 1958, 78, 4, 152-155.- Ann. Exc. Med. 1959, 8, 3997.

ROGER H., POURSINES Y., ALLIEZ J.- Mort au cours d'une cure de désintoxication alcoolique par le disulfure de tétraéthylthiourame. Constatations anatomiques.- Congrès Alién. Neurol. Langue Française 1952, 478.

SMILDE - Risks and unexpected reaction in disulfiram therapy of alcoholism.- Quarterly Journal of Studies on Alcohol 1963, 24, 3, 489-494.

STREL'CHUK L.U., WOZDVIZHENSKAYA - Psychoses par antabuse (Russe) - Zh. Nevropath. 1959, 59, 668-673 - An. Quarterly Journal of Studies on Alcohol 1960, 21, 4, 712.

THIEBAUX, VERNET - Incidents et accidents d'intolérance au tétraéthylthiourame disulfide au cours du traitement de l'alcoolisme.- Annales médico-psychologiques 1953, 111, 1, 1.

THUILLIER J.- Étude de 200 cas d'alcooliques chroniques traités par l'Antabuse.- Thérapie 1951, 6, 1, 1-7.

TITECA - Du danger d'administrer l'antabuse à l'insu du malade.- Acta Neurologica Psychiatrica Belgium 1955, 55, 409-415.

TRILLAT E., RICHET L., MIGUEN J.- Encéphalopathie subaiguë survenue au cours du traitement au Disulfirame. Maladie de Gayet-Wernicke. Essai d'interprétation clinique et pathogénique.- Annales médico-psychologiques 1958, 1, 2, 347-351.

UBERSHLAG H., PLANQUES J., GREZES-RUEFF Ch., LEBRUN M., MORON P.- Aspects médico-légaux d'une intoxication par le Disulfirame.- Annales médico-légales 1966, 46, 45-47.

VALLADE L., BEC - Accident grave d'intolérance cutanée avec réactions encéphalitiques au cours du traitement par le Disulfirame.- Annales médico-psychologiques 1952, 110, 2, 162.

VALLET R.- Aphasie post-confusionnelle consécutive à une D.E.R.. Implications pathogéniques.- Revue de l'Alcoolisme 1963, Tome 9, 107-113.

WOILLEZ M., ASSERMAN R., BLERVACQUE A.- Bulletins et Mémoires de la Société Française d'Ophtalmologie - Masson et Cie, 1962, 350.
